

令和 5 年 6 月 5 日現在

機関番号： 13802

研究種目： 奨励研究

研究期間： 2022 ~ 2022

課題番号： 22H04339

研究課題名 血中トシリズマブ濃度の個人間差に対するIL-6受容体の遺伝子多型の関連性解析

研究代表者

望月 啓志 (Mochizuki, Takashi)

浜松医科大学・医学部附属病院・薬剤師

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 480,000円

研究成果の概要：関節リウマチ（RA）患者においてインターロイキン-6受容体（IL-6R）遺伝子の一塩基多型（SNPs）により血中トシリズマブ濃度が変化するか否かを評価した。RAに対してトシリズマブを静脈内又は皮下投与された患者36名を対象とした。IL-6Rの遺伝子多型に関して、rs12083537においてA/A 27名、A/G 9名であり、rs11265618においてC/C 28名、C/T 8名であった。トシリズマブ及び可溶性IL-6Rの血中濃度をSNPs毎に2群間比較を行ったが、有意差は得られなかった。以上より、IL-6R遺伝子のSNPsは血中トシリズマブ濃度に影響しないことが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、トシリズマブにおいて、IL-6R 遺伝子の SNPs が RA 治療効果の低下に関連することが明らかとなってきた。本研究により、IL-6R遺伝子のSNPsは血中トシリズマブ濃度に影響を及ぼさないことが示唆された。従って、このSNPsによるトシリズマブのRA治療効果の低下は、薬物動態学的な因子によるのではなく、薬力学的な因子が影響しているのではないかと考察される。IL-6RのSNPsによるトシリズマブのRA治療効果の低下要因に関しては、さらなる検討が必要である。

研究分野： 医療系薬学

キーワード： トシリズマブ インターロイキン-6受容体 遺伝子多型 血中濃度 関節リウマチ

## 1. 研究の目的

関節リウマチ (RA) の病態には炎症性サイトカインの一種であるインターロイキン-6 (IL-6) が深く関与しており、難治性 RA 患者の治療にヒト化抗 IL-6 受容体 (IL-6R) モノクローナル抗体のトシリズマブが頻用される。しかし、トシリズマブの治療効果は限定的であり、他の生物学的製剤への切り替えが必要となる RA 患者は 30%にも上る。これまでに、トシリズマブの血中濃度には大きな個人間差があり、トシリズマブの血中濃度が低い RA 患者の治療成績は不良であることが報告されている。従って、血中トシリズマブ濃度の個人間差要因を解明することは、RA の治療成績向上に繋がる。

通常、薬物の消失速度の変動は、血中濃度に大きな影響を及ぼし治療効果を左右する。生物学的製剤の消失機構の一つである標的分子依存性消失は、生物学的製剤が標的分子と結合したのちに免疫系細胞などにより消失する経路である。標的分子数の増加に伴い生物学的製剤の消失は速くなることが知られており、同じ RA 治療薬であるインフリキシマブの血中濃度は、標的分子である腫瘍壊死因子- $\alpha$  の血中濃度により変動することが確認されている。

近年、RA 患者の重症度や治療反応性への遺伝子多型の関与が注目されている。特に、50%の白人 RA 患者が有する IL-6R 遺伝子の一塩基多型 (SNPs) は可溶性 IL-6R の血中濃度を変動させ、トシリズマブ治療反応率を 15%も低下させることが報告されている。ここで申請者は、IL-6R 遺伝子の SNPs に伴う可溶性 IL-6R の血中濃度変動がトシリズマブの標的分子依存性消失に影響を及ぼした結果、治療反応率を変化させたと考えた。しかし、過去に RA 患者における IL-6R 遺伝子の SNPs と血中トシリズマブ濃度の関係を評価した報告はない。

そこで、本研究では SNPs に関連した可溶性 IL-6R の血中濃度の増加がトシリズマブの消失速度の上昇、すなわち血中濃度の低下に繋がると仮説を立て、これを検証することとした。

## 2. 研究成果

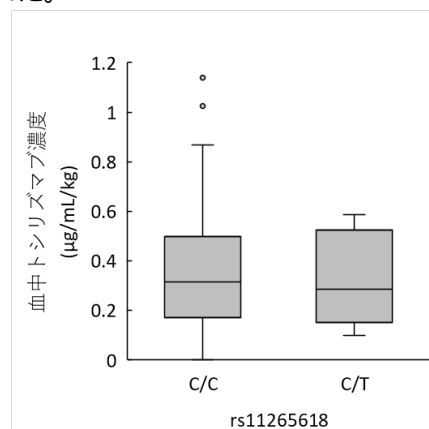
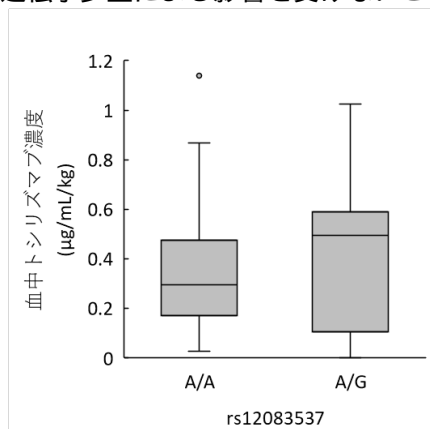
### (1) 関節リウマチ患者における IL-6R の遺伝子多型解析

RA に対してトシリズマブを投与されている患者 38 名 (静脈内投与 (8mg/kg/4 週) 5 名、皮下投与 (162mg/body/2 週) 33 名) を対象とした。除外基準に従い、肝機能障害を有する (総ビリルビン > 2.0 mg/dL) 患者 1 名、入院を要する感染症罹患患者 1 名を除き、36 名の患者で解析を行った。トシリズマブの血中濃度が定常状態に達するとされる 6 カ月以上継続投与した後のトシリズマブ投与直前の残血液から血清と血球成分を分離した。

IL-6R 遺伝子の SNPs 解析は、血球成分から DNA を抽出し、TaqMan プローブ法により評価を行った。IL-6R の遺伝子多型に関して、rs12083537 において A/A 27 名、A/G 9 名であり、rs11265618 において C/C 28 名、C/T 8 名であった。マイナーアレル頻度は rs12083537 13%、rs11265618 11% であった。スペインで行われた RA 患者を対象とした研究において、マイナーアレル頻度は、rs12083537 は 21%、rs11265618 は 17% であることが報告されており、この研究と比べるとマイナーアレル頻度は少し低い値を示したが、対象患者の人種差、疾患背景などの違いが影響していると考えられる。日本人の関節リウマチ患者で IL-6R の遺伝子多型を解析した報告は限られており、本結果は対象患者数が少ないものの有益な情報であると考えられる。

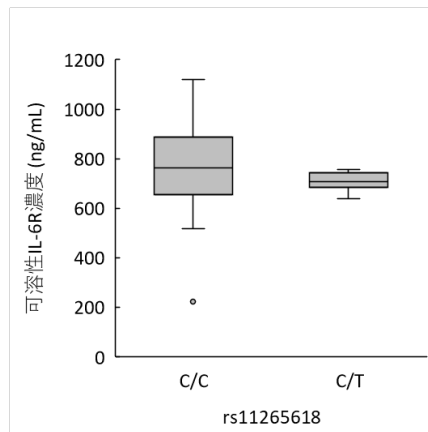
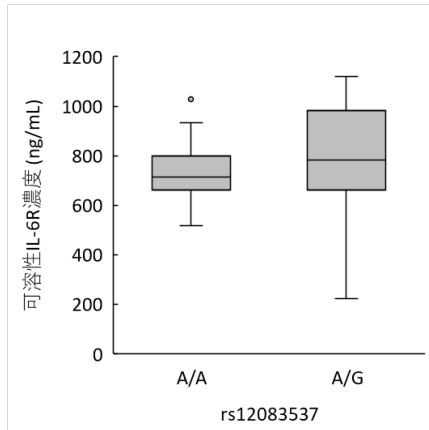
### (2) IL-6R の遺伝子多型による血中トシリズマブ濃度の変動

対象患者を IL-6R の遺伝子多型により群分けし、血中トシリズマブ濃度の 2 群間比較を Mann-Whitney U 検定により評価した。rs12083537 (中央値 (四分位範囲) A/A 0.30 (0.17-0.48)  $\mu\text{g/mL/kg}$  vs A/G 0.49 (0.11-0.59)  $\mu\text{g/mL/kg}$ ,  $p=0.59$ )、rs11265618 (中央値 (四分位範囲) C/C 0.31 (0.17-0.50)  $\mu\text{g/mL/kg}$  vs C/T 0.28 (0.15-0.52)  $\mu\text{g/mL/kg}$ ,  $p=0.96$ )、どちらの SNPs においても 2 群間で有意な差は見られなかった。従って、血中トシリズマブ濃度は IL-6R の遺伝子多型による影響を受けないことが示唆された。



### (3) IL-6R の遺伝子多型による可溶性 IL-6R 濃度の変動

対象患者を IL-6R の遺伝子多型により群分けし、可溶性 IL-6R 濃度の 2 群間比較を Mann-Whitney U 検定により評価した。rs12083537 (中央値(四分位範囲) A/A 714 (660-798) ng/mL vs A/G 783(663-981)ng/mL、 $p=0.42$ )、rs11265618(中央値(四分位範囲)C/C 764(655-889) ng/mL vs C/T 707 (686-744) ng/mL、 $p=0.35$ ) どちらの SNPs においても 2 群間で有意な差は見られなかった。過去の研究において、rs12083537 の G マイナーアレルは可溶性 IL-6R 濃度を低下させることが報告されている。本研究においては、A/A 及び A/G の遺伝子多型間で可溶性 IL-6R 濃度に差が見られなかったが、これはトシリズマブの投与による影響ではないかと考えられる。トシリズマブを投与することで可溶性 IL-6R 濃度は上昇することが報告されている通りに、本研究においても可溶性 IL-6R 濃度は高値を示しており(中央値 737ng/mL)、これにより IL-6R の遺伝子多型による影響がマスクされてしまったものと考えている。



主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Mochizuki Takashi, Shibata Kaito, Naito Takafumi, Shimoyama Kumiko, Ogawa Noriyoshi, Maekawa Masato, Kawakami Junichi	4. 巻 12
2. 論文標題 LC-MS/MS method for the quantitation of serum tocilizumab in rheumatoid arthritis patients using rapid tryptic digestion without IgG purification	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Pharmaceutical Analysis	6. 最初と最後の頁 852 ~ 859
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jpha.2022.08.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 望月 啓志、柴田 海斗、内藤 隆文、下山 久美子、小川 法良、川上 純一
2. 発表標題 関節リウマチ患者における血清中トシリズマブ濃度及びIL-6濃度に基づくCYP3A活性の変動性評価
3. 学会等名 第96回日本薬理学会年会/第43回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

研究組織（研究協力者）

氏名	ローマ字氏名